

Syndrome de Cornelia de Lange à propos de deux cas

Cornelia de Lange syndrome about two cases

Kmari. M, Abdelhakim. O, Abilkassem. R, Agadr. A

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire Mohammed V. Rabat
Faculté de médecine et de pharmacie Rabat

RÉSUMÉ

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif rare, caractérisé par une dysmorphie faciale accompagnée d'un déficit intellectuel, d'un important retard de croissance et d'anomalies des extrémités et parfois de malformations associées (cardiaques, rénales...). Nous rapportons deux cas qui mettent en évidence cette entité rare. Le diagnostic se fait essentiellement sur la clinique. Le diagnostic prénatal est possible par l'étude génétique, cependant il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psycho-éducative est indispensable.

Mots clés : dysmorphie faciale, retard mental, retard staturo-pondéral.

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a rare malformation syndrome, characterized by facial dysmorphism accompanied by intellectual deficit, significant growth retardation and extremity abnormalities and sometimes associated malformations (cardiac, kidney ...). We report two cases that highlight this rare entity. Diagnosis is essentially done on the clinic. Prenatal diagnosis is possible by genetic study, but there is no curative treatment but psychoeducational care is essential.

Keywords : facial dysmorphism, mental retardation, stunting delay.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cornelia de Lange (SDCL) est un syndrome malformatif rare, caractérisé par une dysmorphie faciale accompagnée d'un déficit intellectuel, d'un important retard de croissance[1] et d'anomalies des extrémités[2]. Nous rapportons les observations de deux malades présentant ce syndrome, afin de rappeler ses principales caractéristiques cliniques, génétiques et évolutives.

Observation 1 :

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans, né à terme en milieu hospitalier, troisième d'une fratrie de 3, issu d'un mariage consanguin, admis pour exploration et prise en charge d'un syndrome dysmorphique et un retard mental, l'examen clinique a objectivé un retard staturo-pondéral sévère (-4DS) une dysmorphie faciale comportait un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognathisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent, des cils longs, des narines antéversées associées à une hypotonie généralisée sans atteinte des extrémités (figure 1). Le reste de l'examen est normal.



Figure 1 : faciès caractéristique du SDCL.

Auteur correspondant :

Dr. KMARI mohamed

Service de pédiatrie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Tél : 00 212 661 662 662

E-mail : kmarimohamed@yahoo.fr

Sur le plan paraclinique, l'IRM cérébrale a objectivé un retard de myélinisation de la substance blanche périventriculaire, l'examen ophtalmologique, l'ORL, la radiographie du squelette, l'échographie trans-thoracique et l'échographie abdomino-pelvienne sont normales.

L'exploration hormonale (TSH, 17 OHP, cortisol 8 h) ainsi que le bilan phosphocalcique est sans anomalies, le caryotype est revenu normal : 46 XY.

Devant l'association du syndrome dysmorphique typique avec un retard staturopondéral, le diagnostic de Cornelia de Lange est retenu

Observation 2 :

Il s'agissait de K, J de sexe masculin, âgé de deux ans 4 mois, issue d'un mariage non consanguin, 3ème d'une fratrie de trois, sans cas similaires dans la famille, le poids et la taille à la naissance étaient non précisés. Il avait comme antécédents : la notion de souffrance néonatale, retard du développement psychomoteur, Des infection respiratoires à répétitions sur un reflux gastro-oesophagien. Le début remonta à six mois par la constatation des parents de l'absence de la tenue de la tête. L'examen clinique retrouvait une pâleur cutanéomuqueuse, un retard staturo-pondéral (poids et taille inférieurs moins 4DS). La dysmorphie faciale comportait un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognatisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent (synophrys), des cils longs, des narines antéversées. Il avait aussi une déformation thoracique en entonnoir, sans anomalies des membres. L'examen neurologique avait révélé une hypotonie. Le reste de l'examen était sans particularités (figure2).



Figure 2 : faciès caractéristique du SDCL.

Le bilan malformatif avait compris l'examen ophtalmologique, l'ORL, l'IRM cérébrale, l'échographie abdominale, l'échocardiographie et les radiographies du squelette sont revenus tous normaux.

DISCUSSION

Le SDCL est un syndrome malformatif rare d'expression variable, décrit en 1933 par Mr Cornelia de Lange, caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable (un hirsutisme, front proéminent et incliné, des anomalies de la dentition, un rétrognatisme, des sourcils bien dessinés, arqués et confluent, des cils longs, des narines antéversées), accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable, d'un important

retard de croissance à début anténatal [1], d'anomalies des extrémités [2] (oligodactylie, voire amputation plus sévère, brachymétopie du premier métacarpien, aspect de pince de Homard) et parfois de malformations associées cardiaques à savoir les communications interventriculaires et interauriculaires dans 29 % des cas [1], ophtalmologiques type myopie, astigmatisme, strabisme et diverses autres anomalies de l'acuité visuelle [3]. Les anomalies rénales décrites sont : l'ectopie rénale, le reflux vésico-urétéral, la différenciation cortico-médullaire [3]. Une épilepsie (20 % des cas) [1], chez le garçon, on observe parfois une hypoplasie génitale ainsi que une ectopie testiculaire [3]. Les infections des voies respiratoires et gastro-intestinales sont communes [1].

Les problèmes d'alimentation sont généralement importants les premières années, souvent aggravés par un reflux gastro-oesophagien [4].

C'est le cas de notre deuxième malade qui présentait des infections respiratoires à répétition compliquant un reflux gastro-oesophagien. Ce dernier est le plus souvent sous diagnostiqué, mais c'est une complication commune du syndrome, avec une prévalence qui varie de 15 à 75 % [1]. Des cas ayant des troubles endocriniens ont été rapportés à savoir panhypopituitarisme, troubles gonadotropes et anomalies de sécrétion de Prolactine [4].

L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur, des difficultés d'acquisition du langage et parfois vers des troubles du comportement de type autistique [5]. Dans notre série, le diagnostic de SDCL est posé devant la dysmorphie typique, la petite taille à début néonatale et le retard mental.

Les anomalies des extrémités ainsi que les malformations cardiaques et rénales manquent dans ces deux observations car elles ont une incidence moins élevée. Les manifestations radiographiques classiques comprennent une microcéphalie, des anomalies des membres et des doigts, une maturation squelettique retardée et une configuration thoracique anormale [6]. Preus et Rex ont distingué trois formes cliniques, la première dite classique, les patients présentent une déficience de croissance prénatale, un retard psychomoteur modéré à profond et des malformations majeures entraînant une invalidité sévère ou la mort [7]. Quand à la forme légère, les enfants présentent un morphotype similaire à celui observé dans le type I, ils présentent un retard psychomoteur léger, une insuffisance de croissance pré et postnatale moins sévère et l'absence de malformations majeures, [7] ce qui concorde avec nos cas.

Pour le Type III, il comprend les patients qui ont des manifestations phénotypiques de SDCL, qui sont causalement liés à des aneuploïdies chromosomiques ou des expositions tératogènes.

Preus et Rex ont proposé 30 caractéristiques qui distinguent le mieux le syndrome Cornelia de Lange des autres cas suggestifs [7].

Allanson et al ont conclu que dans le phénotype modéré, l'aspect facial caractéristique peut ne pas apparaître avant l'âge de 2 à 3 ans alors qu'il est toujours

présent à la naissance dans le phénotype classique[8]. Presque tous les cas sont sporadiques, une transmission familiale, avec un mode autosomique dominant, est parfois observée [9].

Des mutations ont été identifiées dans trois gènes impliqués dans la cohésion des chromosomes. Des mutations sur plusieurs gènes ont été identifiées: sur le NIPBL (5p13.2), responsable de la synthèse de la delangine et membre de la famille des cohésines, sur le SMC1L1, codant une autre cohésine, sur le SMC3 et le SMC1A. Un mosaïcisme est retrouvé dans un peu moins d'un quart des cas [9,10]. Des mutations sur d'autres gènes donnent des syndromes apparentés, appelés «cohésinopathies», comme celles concernant le gène RAD21, entraînant une dysmorphie semblable mais moins de retard intellectuel.

Pour le diagnostic anténatal, l'estimation du risque peut se faire par dosage de la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) entre la 11ème et la 14ème semaine de grossesse (la sécrétion de l'hormone protéique étant nulle donc les taux de l'hormone sont nuls)[11]. L'échographie prénatale peut parfois évoquer le diagnostic en révélant un retard de croissance intra-utérin et des anomalies des membres[1].

Le diagnostic différentiel se pose avec la duplication partielle du bras long du chromosome 3 délétion du locus q31 du chromosome 2, syndrome de Fryns et le syndrome d'alcoolisation fœtale[12].

Il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire afin d'améliorer la qualité de vie des patients [1].

CONCLUSION

Le syndrome de Cornelia de Lange est une pathologie rare, qu'il faut y penser devant l'association d'un syndrome dysmorphique caractéristique, d'un retard mental et staturo-pondéral, la recherche d'anomalies génétiques reste longue et coûteuse. La prise en charge doit être pluridisciplinaire afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflits d'intérêts.

Contributions des auteurs :

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- [1] F. Bennaoui-Cornelia de Lange syndrome: Three cases - Journal de pédiatrie et de puériculture (2011) 24, 186–189.
- [2] Mehta D - Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange-.Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Jun;172(2):155-62. doi: 10.1002/ajmg.c.31498. PMID: 27120260.
- [3] Mrugacz M, KlinOczna - Systemic and ophthalmological findings in Cornelia de Lange syndrome. Review Polish.2012; 114(1): 68-70. PMID: 22783750.
- [4] Hei M, Gao X, Wu L - Clinical and genetic study of 20 patients from China with Cornelia de Lange syndrome.BMC Pediatr.2018 Feb 16;18(1):64. doi: 10.1186/s12887-018-1004-3.PMID:29452578.
- [5] Nelson L, C.Am - A longitudinal follow-up study of affect in children and adults with Cornelia de Lange syndrome - J Intellect Dev Disabil. 2014 May; 119(3): 235-52. doi: 10.1352/1944-7558-119.3.235.PMID:24871792.
- [6] Opitz JM - 50 years ago in The Journal of Pediatrics: the Cornelia de Lange syndrome - J Pediatr. 2013 Nov; 163(5): 1395. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.009. PMID: 24160657.
- [7] Preus, M, Rex, A. P - Definition and diagnosis of the Brachmann--de Lange syndrome-Am. J. Med. Genet. 16: 301-312, 1983.
- [8] Allanson - De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. - J. Med. Genet. 34: 645-650, 1997. PMID: 9279756.
- [9] Moss - Genotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange syndrome: Behavioral characteristics and changes with age - J, Am J Med Genet A. 2017 Jun;173(6):1566-1574. doi: 10.1002/ajmg. PMID: 284252131.
- [10] Pozojevic J - Novel mosaic variants in two patients with Cornelia de Lange syndrome- Eur J Med Genet. 2017 Nov 15. pii: S1769-7212(17)30498-6. doi:10.1016/j.ejmg.2017.11.004.PMID:29155047.
- [11] Pié J, Puisac B - Special cases in Cornelia de Lange syndrome: The Spanish experience- Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016 Jun;172(2):198-205 Review. PMID:27164022.
- [12] Grados MA - Behavioral and psychiatric manifestations in Cornelia de Lange syndrome - S. Curr Opin Psychiatry. 2017 Mar; 30(2):92-96. doi: 10.1097/. Review. PMID:28125439.